Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Flüchtige Kohlenwasserstoffe und Halothanmetabolite in der Atemluft von Patienten vor und nach Halothannarkose unter dem Einfluß von Antabus®

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEPHAN KOLL
aus Stuttgart

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0103

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Flüchtige Kohlenwasserstoffe und Halothanmetabolite in der Atemluft von Patienten vor und nach Halothannarkose unter dem Einfluß von Antabus®

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEPHAN KOLL
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
1.1	Leberschäden nach Halothannarkose	S. 1
1.2	Halothanbiotransformation	S. 3
1.3	Toxikologische Bedeutung der Halothan-metabolite	S. 5
1.4	Bindung von Halothan an Lipide und Protein	S. 6
1.5	Lipidperoxidation	S. 8
1.6	Wirkung von Disulfiram (Antabus^{R})	S. 10
2	Material und Methode	
2.1	Patienten und Narkosebedingungen	S. 12
2.2	Versuchsdurchführung und Auswertung	
2.2.1	Gewinnung und Behandlung der Atemluft-proben	S. 14
2.2.2	Durchführung der Gas-Chromatographie	S. 14
2.2.3	Auswertung der Chromatogramme und Peak-Identifizierung	S. 15
3	Ergebnisse	
3.1	Kohlenwasserstoffbestimmung	S. 17
3.2	Flüchtige reduktive Halothanmetabolite und BCDF	
3.2.1	Vorbemerkung	S. 19
3.2.2	CDF, CTF und BCDF in der Atemluft	S. 19
4	Diskussion	
4.1	Vergleich der Methoden zum Nachweis einer Lipidperoxidation	S. 22
4.2	Halothan und Lipidperoxidation	S. 24
4.3	Beeinflußbarkeit der Halothanbiotrans-formation	S. 26

5 Zusammenfassung S. 29

6 Anhang S. 30

7 Literaturverzeichnis S. 32

1 Einleitung

1.1 Leberschäden nach Halothannarkose

Die klinische Bedeutung einer möglicherweise leberschädigenden Wirkung des Inhalationsnarkotikums Halothan (2-Brom-2-Chlor-1,1,1-Trifluoräthan) ist nach wie vor umstritten und wird von mancher Seite völlig abgelehnt.[1] "Einerseits wurden bereits nach einmaliger Exposition unerklärliches Fieber, Transaminasenanstiege und gelegentlich Gelbsucht beobachtet, andererseits ergaben retrograde Studien an großen Kollektiven in angelsächsischen Ländern, daß der Anteil der Leberzellnekrosen unter Halothan nicht größer als z. B. unter der Inhalation von Diäthyläther oder unter Regionalanästhesie lag."[2] "Nach wiederholten Halothannarkosen vereinzelt beobachtete Ikterusfälle mahnen jedoch zur Vorsicht, denn es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten derartiger Fälle und der Anzahl der Expositionen sowie der Kürze des Intervalls zwischen den Narkosen."[3] Die morphologischen Veränderungen reichen von disseminierten Nekrosen bis hin zu massiven Lebernekrosen.[4]

Als Ursache werden sowohl eine allergische Reaktion als auch die Biotransformation des

...

---

1) Eger, E. I.: Dragons and other scientific hazards
in: Anesthesiology: Vol. 50, 1 1979
2) Stöcker, L.: Narkose: e. Einf., S. 44
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
3) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie, S. 386
B. I.-Wissenschaftsverlag 2. Auflage 1977
4) Eder, M., Gedigk, P.: Lehrbuch der Allg. Pathologie und der pathologischen Anatomie, S. 556
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
30. Auflage 1977

Halothan über möglicherweise toxisch wirkende Zwischenprodukte diskutiert.[1)]
Tierexperimente unterstützen die toxische Genese. Sie zeigen die enge Verknüpfung histologisch feststellbarer Leberveränderungen bei männlichen Ratten mit der nach Enzyminduktion (durch Phenobarbital[2)] oder Aroclor 1254[3)] gesteigerten Halothanbiotransformation sowie einem durch Hypoxie begünstigten reduktiven Abbauweg.[4)] Die Anwendbarkeit dieser Tiermodelle auf den Menschen ist allerdings nicht unumstritten. Nach Stier haben die experimentell erzeugten Leberveränderungen beispielsweise weniger Beziehung zur "Halothanhepatitis" als zu der Frage der Belastbarkeit eines Organs.[5)] Eine neuere Untersuchung läßt das "Hypoxiemodell der Ratte" ebenfalls in einem anderen Licht erscheinen. So konnten allerdings nur nach Fasten bei induzierten Ratten unter Enfluran und Isofluran verbunden mit Hypoxie Leberschäden wie bei Halothan beobachtet werden, obwohl für diese beiden Narkotika kein reduktiver Abbau bekannt ist.[6)]

---

1) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: S. 386 a. a. O. 1977
2) Reynolds, E. S., Moslen, M. T.: Liver injury following Halothane anesthesia in Phenobarbital-pretreated rats
in: Biochemical Pharmacology: Vol. 23, 189 - 195 1974
3) Reynolds, E. S., Moslen, M. T.: Halothan hepatotoxicity: Enhancement by polychlorinated biphenyl pretreatment
in: Anesthesiology: Vol. 47, 19 - 27 1977
4) Mc Lain, G. E., Sipes, J. G., Brown, B. R.: An animal model of Halothane hepatotoxicity: role of enzyme induction and hypoxia
in: Anesthesiology: Vol. 51, 321 - 326 1979
5) Stier, A.: Zur Biotransformation von Halothan
in: Anästhesiologische Informationen Febr.1977 S. 56
6) Van Dyke, R. A.: Effect of fasting on anesthetic-associated liver toxicity
in: Anesthesiology: Vol. 55, A 181 (Metabolism and regulation II) 1981

1.2 Halothanbiotransformation

Bei seiner Einführung als Narkotikum galt Halothan als chemisch stabil. Bilanzstudien ergaben jedoch eine Verstoffwechselung von bis zu 20 % der aufgenommenen Substanz.[1)]

Als nichtflüchtige Abbauprodukte, die über die Nieren ausgeschieden werden, konnten anorganisches Chlorid, Bromid, Fluorid, Trifluoressigsäure, N-Trifluoracetyl-2-Äthanolamid und N-Acetyl-S-(2-Brom-2-Chlor-1,1-Difluoräthyl)-L-Cystein nachgewiesen werden.[2) 3) 4) 5) 6)]

Über die Lungen abgeatmet werden außerdem im Tierversuch und beim Menschen 2-Chlor-1,1,1-Trifluoräthan (CTF) und 2-Chlor-1,1-Difluoräthylen (CDF).[7) 8)]

---

1) Stöcker, L.: S. 43 a. a. O. 1976
2) Stier, A.: Trifluoraceticacid as a metabolite of Halothane
in: Biochemical Pharmacology: Vol. 13, 1544 1964
3) Cohen, E. N., Trudell, J. R., Edmunds, H. N., Watson, E.: Urinary metabolites of Halothane in man
in: Anesthesiology: Vol. 43, 392 1975
4) Stier, A., Alter, H., Hessler, O., Rehder, K.: Urinary excretion of bromide in Halothane anesthesia
in: Anesth. Analg. (Clev): Vol. 43, 723 - 728 1964
5) Van Dyke, R. A., Gandolfi, A. J.: Anaerobic release of fluoride from Halothane
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 4, 40 - 44 1976
6) Van Dyke, R. A., Chenoweth, M. B.: The metabolism of volatile anesthetics
in: Biochemical Pharmacology: Vol. 14, 603 1965
7) Mukai, S., Morio, M., Fujii, K., Hanaki, C.: Volatile metabolites of Halothane in the rabbit
in: Anesthesiology: Vol. 47, 248 - 251 1977
8) Sharp, J. H., Trudell, J. R., Cohen, E. N.: Volatile metabolites and decomposition products of Halothane in man
in: Anesthesiology: Vol. 50, 2 - 8 1979

Das bei Narkosen im halbgeschlossenen und geschlossenen System ebenfalls in der Atemluft auftauchende 2-Brom-2-Chlor-1,1-Difluoräthylen (BCDF) entsteht aus der Reaktion von Halothan mit dem zur CO_2 Absorption verwendeten Atemkalk.[1)]

Im Gegensatz zu CDF und CTF kann BCDF auch nicht in Leberhomogenaten und Mikrosomensuspensionen nachgewiesen werden,[2)] was seine Entstehung auf metabolischem Weg unwahrscheinlich macht.

Sowohl der oxidative als auch der reduktive Abbau von Halothan wird vom Cytochrom P-450-Komplex im endoplasmatischen Reticulum der Leberzelle katalysiert, was in der Induzierbarkeit und in der Hemmbarkeit durch Kohlenmonoxid zum Ausdruck kommt. Unter normalen Bedingungen fällt dabei hauptsächlich Trifluoressigsäure als stabiles Endprodukt der Oxygenierung an. CDF und CTF sowie anorganisches Fluorid sind nur in Spuren nachweisbar. Erst eine Erniedrigung des Sauerstoffpartialdrucks führt zu einem Anstieg dieser reduktiven Metabolite über eine NADPH-abhängige und durch Kohlenmonoxid hemmbare Reaktion. Während CTF sich stabil gegenüber mikrosomalen Enzymen verhält, können diese CDF unter Freisetzung von Fluorid in Gegenwart von Sauerstoff weiter abbauen.[3)]

---

1) Sharp, J. H., Trudell, K- R., Cohen, E. N.:
S. 2 - 8 a. a. O. 1979
2) Maiorino, R. M., Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Brown, B. R.: Quantitative analysis of volatile Halothane metabolites in biological tissues by gas chromatography
in: Journal of Chromatography: Vol. 164
63 - 72 1979
3) Maiorino, R. M., Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Brown, B. R.: Factors affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlortrifluoroethylene from Halothane
in: Anesthesiology: Vol. 54, 383 - 389 1981

1.3 Toxikologische Bedeutung der Halothanmetabolite

Dem nach Halothannarkosen bis in den therapeutisch sedierenden Bereich ansteigenden Serumbromidspiegel dürfte eine Bedeutung bei der postoperativen Entwicklung zentralnervöser Symptome wie Verwirrtheit, Lethargie, EEG-Veränderungen etc. zukommen.[1)]

Das in viel geringerem Ausmaß anfallende Fluorid, das beim Methoxyfluran mit Nierenschäden korreliert,[2)] erreicht bei Halothannarkosen keine vergleichbar hohen Serumkonzentrationen.[3)]

Keine nennenswerte Hepatotoxizität hat das Hauptstoffwechselprodukt Trifluoressigsäure.[4)] Auch die flüchtigen Metabolite CDF und CTF erwiesen sich bei Inhalation im Tierversuch als nicht leberschädigend.[5)]

Nach herrschender Meinung reicht die Giftigkeit der bekannten Halothanmetabolite jedenfalls nicht aus, um eine Schädigung, wie sie die "Halothanhepatitis" darstellt, zu erklären. Diese wird mehr im Zusammenhang mit einem anderen beobachteten Phänomen gesehen: der wahrscheinlich über reaktive Zwischenprodukte ablaufenden, irreversiblen Bindung von Halothan an Zellbestandteile.

---

1) Meldgaard P. T., Cold, G. E.: Serum bromide after general anesthesia with Halothane in: Acta anaesth. scand.: Vol. 23, 513 - 518 1979
2) Mazze, R. J., Trudell, J. R., Cousins, M. J.: Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man in: Anesthesiology: Vol. 35, 247 - 252 1971
3) Creasser, Ch., Stoelting, R. K.: Serum inorganic fluoride concentrations during and after Halothane, Fluroxene and Methoxyflurane anesthesia in man in:Anesthesiology: Vol. 39, 537 - 540 1973
4) Stier, A.: S. 56 a. a. O. 1977
5) Maiorino, R. M., Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Brown, B. R.: S. 386 a. a. O. 1981

1.4 Bindung von Halothan an Lipide und Protein

Versuche mit ^{14}C markiertem Halothan bei Mäusen[1] und isolierten Rattenlebern[2] zeigten, daß ein Teil der zugeführten Radioaktivität in der Leber akkumuliert, wobei die höchste Aktivität in der Mikrosomenfraktion gebunden erscheint.
Im Gegensatz zu im Gehirn von Mäusen nachweisbarem ^{14}C-Halothan erwies sich die Radioaktivität in der Leber als nicht vollständig dialysierbar und wahrscheinlich teilweise kovalent an Protein gebunden.[3]
Chromatographische Untersuchungen von Mikrosomenfraktionen isolierter Rattenlebern sowie von Rattenlebern nach in vivo Exposition ergaben die Bindung von ^{14}C-Halothan an Phospholipide und Proteine. Die Verwendung von ^{36}Cl-Halothan führte zu ähnlichen Ergebnissen.[4]

---

1) Cohen, E. N., Hood, N.: Application of Low temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anesthetics in the mouse
in: Anesthesiology: Vol. 31, 553 - 559 1969
2) Van Dyke, R. A., Wood, C. L.: Binding of radioactivity from ^{14}C-labeled Halothane in isolated perfused rat livers
in: Anesthesiology: Vol. 38, 328 - 332 1973
3) Howard, L. C., Brown, D. R., Blake, D. A.: Subcellular binding of Halothane-1-^{14}C in mouse liver and brain
in: Journal of Phramaceutical Sciences: Vol. 62, 1021 - 1023 1973
4) Van Dyke, R. A., Gandolfi, A. J.: Studies on irreversible binding of radioactivity from ^{14}C-Halothane to rat hepatic microsomal lipids and protein
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 2, 469 - 476 1974

In vitro ist der Bindungsvorgang NADPH-abhängig und durch Kohlenmonoxid hemmbar. Anaerobe Bedingungen führen zu einem Anstieg besonders des lipidgebundenen Anteils.[1)]

Einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung des reduktiven Abbauwegs bei der Entstehung reaktiver Zwischenprodukte lieferten in-vivo-Versuche an Ratten: Unter Hypoxiebedingungen stieg das an mikrosomales Lipid gebundene Halothan um über das Dreifache gegenüber Kontrolltieren an. 50 % der Tiere starben und zeigten besonders hohe Plasmafluoridwerte.[2)]

Tierversuche mit Deuterium-markiertem Halothan ergaben, daß beim reduktiven Abbau die C-H-Bindung im Halothanmolekül nicht gelöst wird. Die Deuteriumsubstitution behinderte den oxidativen Abbau, hatte aber keinen Einfluß auf die Hepatotoxizität.[3)]

Die in vitro nachgewiesene Bindung von ^{3}H-Halothan kann daher als Bioaktivierung von Halothan auf dem reduktiven Stoffwechselweg gewertet werden.[4)]

---

1) Van Dyke, R. A., Wood, C. L.; In vitro studies on irreversible binding of Halothane metabolite to microsomes
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 3, 51 - 57 1975

2) Widger, L. A., Gandolfi, A. J., Van Dyke, R. A.: Hypoxia and Halothane metabolism in vivo: Release of inorganic fluoride and Halothane metabolite binding to cellular constituents
in:Anesthesiology: Vol. 44, 197 - 201 1976

3) Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Pohl, L. R., Gopal, K., Brown, B. R.: Comparison of the biotransformation and hepatotoxicity of Halothane and deuterated Halothane
in: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: Vol. 214, 716 1980

4) Gandolfi, A. J., White, R. D., Sipes, J. G., Pohl, L. R.: Bioactivation and covalent binding of Halothane in vitro: Studies with ^{3}H- and ^{14}C-Halothane
in: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: Vol. 214, 721 1980

Erklärbar wäre die Entstehung reaktiver Zwischenprodukte durch eine 1- oder 2-Elektronenreduktion am Cytochrom P-450, was nach Abgabe von Bromid zu Radikalen oder Carbanionen führen würde, die auch zu CDF, CTF und einem vermuteten Trifluoräthylcarbene-Zwischenprodukt weiterreagieren könnten.[1) 2)]

1.5 Lipidperoxidation

Wegen der obengenannten Hinweise auf die Entstehung radikalischer Zwischenstufen wurde als Schädigungsmechanismus auch die Lipidperoxidation in Betracht gezogen.
Diese durch freie Radikale ausgelöste und dann teilweise autokatalytisch verlaufende Reaktion führt durch oxidative Zerstörung mehrfach-ungesättigter Fettsäuren zu Schäden an Membranstrukturen. Nachgewiesen werden kann dieser Vorgang durch photometrische Messung der Dien-Konjugation und Bestimmung von Malondialdehyd, der als typisches Bruchstück entsteht.[3)]

---

1) Goldblum, A., Loew, G. H.: Quantum chemical studies of anaerobic reductive metabolism of Halothane by cytochrome P-450
in: Chem.-Biol. Interactions: Vol. 32, 83 - 99 1980
2) Mansuy, D., Nastainczyk, W., Ullrich, V.: The mechanism of Halothane binding to microsomal cytochrome P-450
in: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.: Vol. 285, 315 - 324 1974
3) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: S. 629 a. a. O. 1977

Nach Enzyminduktion konnte bei Ratten eine Zunahme der Dien-Konjugation durch Halothan gemessen werden.[1) 2)]
In vitro erwies sich Halothan jedoch eher als Hemmstoff der Malondialdehydbildung.[2)]
Atemluftuntersuchungen an Tieren und in-vitro-Experimente zeigten, daß als zuverlässige Indikatoren der Lipidperoxidation auch flüchtige Kohlenwasserstoffe wie Äthan, Äthylen oder Pentan verwendet werden können.[3) 4) 5) 6)]
An Hand der Äthanbildung konnte am Labortier eine durch Halothan verursachte Lipidperoxidation nachgewiesen werden.[7)]

---

1) Reynolds, E. S., Moslen, M. T.: S. 193 a. a. O. 1974
2) Brown, B. R.: Hepatic microsomal lipoperoxidation and inhalation anesthetics in: Anesthesiology: Vol. 36, 458 - 465 1972
3) Riely, C. A., Cohen, G., Liebermann, M.: Ethane evolution. A new index of lipid-peroxidation in: Science: Vol. 183, 208 1974
4) Dillard, C. J., Dumelin, E. E., Tappel, A. L.: Effect of dietary vitamin E on expiration of pentane and ethane by the rat in: Lipids: Vol. 12, 109 1977
5) Dumelin, E. E., Tappel, A. L.: Hydrocarbon gases produced during in vitro peroxidation of polyunsaturated fatty acids and decomposition of preformed hydroperoxides in: Lipids: Vol. 12, 894 1977
6) Frank, H., Hintze, T., Remmer, H.: Volatile hydrocarbons in breath, an indicator for peroxidative degradation of lipids in: Applied Headspace Gas Chromatography (ed. B. Kolb). London: Heyden and Son 1980
7) Hempel, V., Köster, U.: Untersuchung der Lipidperoxidation bei Halothan- und Enfluran-Inhalation am Labortier mit Hilfe der Äthanbildung Abstract, Jahrestagung DGAI, Würzburg 1978

Beim Menschen war nach Halothannarkose jedoch kein Anstieg von Äthan, Propan, Pentan und Isopentan in der Atemluft feststellbar. Signifikant erhöht war allein das Isobuten, das daher als Indikator der Lipidperoxidation beim Menschen in Frage kommt; der Nachweis dafür muß allerdings erst noch erbracht werden, da die Entstehung des Isobuten noch ungeklärt ist.[1)]

1.6 Wirkung von Disulfiram (Antabus^{R})

Wegen seiner zum Unverträglichkeitssyndrom führenden Wirkung wird Disulfiram zur "abhorrierenden" Therapie des Alkoholismus eingesetzt. Aufgrund wechselnder Therapieerfolge, Todesfällen bei hohen Alkoholdosen sowie Entstehung toxischer Polyneuropathien hat man dieses Therapieverfahren heute jedoch weitgehend aufgegeben. Im Organismus zerfällt Disulfiram in Diäthyldithiocarbaminat (Dithiocarb), das wahrscheinlich die eigentliche Wirkform darstellt. Es wird zum Teil bis zum Schwefelkohlenstoff weiter abgebaut, der ebenfalls ein "Antabussyndrom" auslösen kann. Diese Substanzen gelten als starke Inhibitoren der Monooxigenasen, der Dopa-ß-Oxidase und der Dopadecarboxylase, so daß schwere Störungen im Arzneimittel- und Fremdstoffmetabolismus auftreten können.[2)]

---

1) Hempel, V., May, R., Frank, H., Remmer, H., Köster, U.: Isobutene formation during Halothane anaesthesia in man
in: British Journal of Anaesthesia: Vol. 52, 989 - 992 1980

2) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
S. 594, 623 a. a. O. 1977

Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen erwies sich Disulfiram bzw. Dithiocarb als starker Hemmer der Halothanbiotransformation.[1) 2)] In Disulfiram (Antabus^{R}) steht also ein Medikament zur Verfügung, mit dem durch einmalige Gabe einer geringen Dosis die Auswirkungen eines herabgesetzten Halothanmetabolismus im klinischen Versuch untersucht werden können.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es nun, unter klinischen Bedingungen flüchtige Kohlenwasserstoffe in der Atemluft von Patienten gaschromatographisch zu erfassen.
Die nach Halothannarkosen auftretenden Veränderungen (z. B. der zu erwartende Isobutenanstieg) sollten dann auf ihre Beeinflußbarkeit durch das Medikament Antabus^{R} hin untersucht werden.
Die während der laufenden Untersuchung erhaltenen Gasproben von CDF und CTF ermöglichten es, zusätzlich Auswirkungen des Biotransformationshemmers Antabus^{R} auf den reduktiven Halothanmetabolismus zu studieren.

---

1) Scholler, K. L., George, G., Rudolph, J., Gilsbach, F.: Der Halothanstoffwechsel unter dem Einfluß von Thiopental, Methohexital, Etomidat, Enflurane und Disulfiram bei klinischen Bedingungen
in: Anaesthesist: Vol. 29, 650 - 652 1980

2) Siegers, C. P., Biltz, H., Wächter, S.: Einfluß von Äthanol, Dithiocarb, Diäthylmaleat und Phenobarbital auf die metabolische Elimination von Halothan bei Ratten
in: Anaesthesist: Vol. 28, 373 - 377 1979

2 Material und Methode

2.1 Patienten und Narkosebedingungen

Es wurden 12 Patienten untersucht, die sich einer Strumaoperation unterziehen mußten. Alle erhielten als Prämedikation 0,5 mg Atropin und 1 - 1,5 ml Thalamonal. Zur Narkoseeinleitung wurde Hypnomidate 0,3 mg/kg KG verwendet, zur Relaxation initial 1 mg/kg KG Succinyl und zu deren Unterhalt Alloferin gegeben. Die Anesthesie wurde als reine Halothanintubationsnarkose mit kontrollierter Beatmung ohne Lachgaszusatz durchgeführt und nur kohlenwasserstofffreier Sauerstoff (99,99 % Reinheit, Messer-Griesheim, Darmstadt) zur Beatmung verwendet.
Die Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt (s. Tabelle 1 und 2).
Die Gruppen I und III dienten als Kontrollgruppen. Die Patienten der Gruppe II erhielten eine zusätzliche Prämedikation von 1 g Antabus 1 Stunde vor Narkosbeginn.

Tabelle 1

Gruppe	I	II	III
Patienten Anzahl	6	3	3
Narkose-system	halb-geschlossen	halb-geschlossen	halb-offen
Zusatz-medikation	-	1 g Antabus	-

Tabelle 2

Gruppe	Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Ø Hal.-Konz.	x	Nark. Dauer	=	Hal.-bel.-index
	1	21	F	1,0		70		70
	2	31	M	1,1		60		66
I	3	34	F	0,8		95		76
	4	31	F	1,1		110		121
	5	23	F	0,9		80		72
	6	39	F	0,9		90		81
	7	38	F	0,9		120		108
II	8	29	F	1,25		60		75
	9	47	M	1,4		105		147
	10	48	F	0,7		80		56
III	11	29	M	1,0		90		90
	12	56	F	0,8		85		68

Pat.-Nr. = Patientennummer
Hal.-Konz. = Halothankonzentration in Prozent
Nark.-Dauer = Narkosedauer in Minuten
Hal.-bel.-index = Halothanbelastungsindex, Produkt aus Halothankonzentration und Narkosedauer

2.2 Versuchsdurchführung und Auswertung

2.2.1 Gewinnung und Behandlung der Atemluftproben

Durch Aufblasen von mit Aluminium beschichteten Plastikbeuteln ("Plastigas" Linde AG, München) wurde von den Patienten präoperativ, direkt postoperativ und 1,5 Stunden postoperativ Ausatemluft gewonnen. Aus diesen Proben wurde mit Atemkalk und $CaCl_2$ das Kohlendioxid und Wasser entfernt. Mit Porasil C (Linde AG, München) gepackte, stählerne Vorsäulen wurden in einem Gemisch von Äthanol und flüssigem Stickstoff auf 140 K abgekühlt und anschließend mit einer Evakuierungspumpe jeweils 300 ml einer Atemluftprobe über die Vorsäulen aufgezogen. Bei dieser Temperatur wurden die interessierenden, flüchtigen Substanzen zufriedenstellend abgefangen und konzentriert. Zugeschraubt und in einem mit flüssigem Stickstoff gefüllten Thermosbehälter aufbewahrt waren die Proben jetzt über mehrere Tage haltbar.

2.2.2 Durchführung der Gas-Chromatographie

Für die Chromatographie stand ein Hewlett-Packard 5720 A Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor (Wasserstoff 99,999 %; synthetische Luft: 20/21 Vol.-% O_2KW-frei, Messer-Griesheim, Darmstadt) und HP 3380 A Integrator zur Verfügung. Über eine "six-port valve" konnte die Vorsäule nach Ausheizen im siedenden Wasserbad in den Stickstoffträgergasstrom (99,996 % Messer-Griesheim, Flow: 40 ml/Min.) eingeschaltet und

...

die Probe auf die mit Porasil C gepackte Säule (l: 5 m; Ø i: 3 mm; 80 - 100 mesh) aufgebracht werden. Die Ofentemperatur betrug konstant 70 °C, die Detektortemperatur 200 °C. Der Integrator schrieb die Chromatogramme und druckte die Retentionszeiten der Peaks und die dazugehörenden Flächeninhalte (Fl.) aus.

2.2.3 Auswertung der Chromatogramme und Peak-Identifizierung

Die Peaks von Äthan, Äthylen, Propan, Isopentan, Pentan und Isobuten wurden durch Vergleich mit den Retentionszeiten von Proben der reinen Kohlenwasserstoffe identifiziert und quantitative Aussagen durch selbsthergestellte Verdünnungen eines Eichgases (Linde AG) ermöglicht, das die betreffenden Kohlenwasserstoffe in einer Konzentration von ca. 1 ppm in Stickstoff enthielt. (Retentionszeiten s. Tabelle 3) Für CDF und CTF standen ebenfalls Gasproben (Hoechst AG) zur Verfügung, die jedoch wegen unbekannter Konzentrationen nur die Identifizierung, aber keine quantitativen Rückschlüsse zuließen. Ihre Konzentrationen in den Atemluftproben wurden deswegen in den vom Integrator errechneten Flächenäquivalenten (Fl.) angegeben, was Vergleiche innerhalb und zwischen den Patientengruppen ermöglichte.
Zur Abklärung eines nur in Chromatogrammen postoperativer Atemluftproben regelmäßig zu beobachtenden, hohen Peaks wurde die Massenspektroskopie einer postoperativen Probe durchgeführt. Dabei konnten die Retentionszeiten

...

von CDF und CTF bestätigt werden und der unbekannte Peak als BCDF identifiziert werden.

Tabelle 3

Kohlenwasserstoffe	Halothan und Derivate	Retentionszeiten in Min.
Äthan		2,7
Äthylen		3,2
Propan		3,8
	CDF	8,4
Isopentan		11,2
Pentan		12,2
Isobuten		18,2
	BCDF	20,1
	CTF	28,7
	Halothan	ca. 82

3 Ergebnisse

3.1 Kohlenwasserstoffbestimmung

Die Kohlenwasserstoffe Äthan, Äthylen, Propan, Isopentan, Pentan und Isobuten wurden zuerst in der Kontrollgruppe (Gruppe I) gemessen. Der Übersichtlichkeit wegen sind in der Tabelle 4 nur die Durchschnittswerte der jeweiligen Patientengruppe aufgeführt. Die aus Doppelbestimmungen erhaltenen Werte der einzelnen Patienten wurden mit dem Friedmann-Test für verbundene Stichproben[1] auf durch die Narkose verursachte signifikante Änderungen hin untersucht. Für keine der bestimmten Substanzen ergab sich eine signifikante Zu- oder Abnahme der Konzentration in der Atemluft. Weder die bekannten Indikatoren der Lipidperoxidation waren postoperativ erhöht, noch konnte der mit derselben Methode schon einmal nachgewiesene Isobutenanstieg[2] beobachtet werden.
Der Vollständigkeit halber wurden die Kohlenwasserstoffe in der Antabusgruppe (Gruppe II) dennoch gemessen und auf dieselbe Weise ausgewertet. Das Resultat entsprach dem der Kontrollgruppe.
Die Kohlenwasserstoff-Konzentrationen der einzelnen Patienten sind im Anhang S. 30 - 31 Tabelle 6 aufgeführt.

---

1) Kollegium Biomathematik NW: Biomathematik für Mediziner, S. 176
Heidelberger Taschenbücher: Band 164, 2. Aufl. 1976
2) Hempel, V., May, R., Frank, H., Remmer, H., Köster, U.: S. 989 - 992 a. a. O. 1980

Tabelle 4

Gruppe I	präoperativ	direkt postoperativ	1,5 Std. postoperativ
Äthan	0,45	0,59	0,50
Äthylen	0,78	0,92	0,88
Propan	0,36	0,53	0,44
Isopentan	0,58	0,99	0,59
Pentan	3,62	3,74	3,32
Isobuten	0,19	0,34	0,29

Gruppe II	präoperativ	direkt postoperativ	1,5 Std. postoperativ
Äthan	0,80	1,11	0,88
Äthylen	1,12	0,64	0,83
Propan	0,68	0,98	0,74
Isopentan	1,49	0,77	0,74
Pentan	3,16	4,42	2,58
Isobuten	0,27	0,35	0,27

Konzentrationen in nmol/l

3.2 Flüchtige reduktive Halothanmetabolite und BCDF

3.2.1 Vorbemerkung

Da zu Beginn die Retentionszeiten von CDF, BCDF und CTF noch nicht bekannt waren und die Chromatographie anfangs nach ca. 25 Min. abgebrochen wurde, konnte in der Gruppe I das CTF nicht erfaßt werden. Um aber einen Vergleich zu den CTF-Werten der Antabusgruppe (Gruppe II) ziehen zu können, wurden drei weitere Patienten (Gruppe III) in die Untersuchung aufgenommen. Versuche mit Halothan-Sauerstoffgemischen, die wie Atemluftproben behandelt wurden, zeigten, daß das gesamte nachweisbare BCDF der Atemluftproben aus der Reaktion des nach der Narkose abgeatmeten Halothan mit dem zur Probenaufbereitung notwendigen Atemkalk stammen konnte. Zur Klärung der Frage, ob das nachgewiesene BCDF also ein reines Artefakt der Versuchsanordnung darstellt, wurden die Narkosen bei der Gruppe III im halboffenen System ausgeführt. Auf diese Weise konnte während der Narkose kein BCDF aus der Reaktion von Halothan mit Atemkalk entstehen.

3.2.2 CDF, CTF und BCDF in der Atemluft

Die vom Integrator errechneten Flächenäquivalente der Peaks von CDF, CTF und BCDF sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.
Die Werte innerhalb der Gruppen variieren zum Teil erheblich. Die Durchschnittswerte sind aber derart ausgeglichen, daß wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen auszuschließen sind. Daraus kann gefolgert werden:

...

a) Antabus hat (zumindest in der verwendeten Dosierung von 1 g eine Stunde vor Narkosebeginn) keinen Einfluß auf die Entstehung von CDF und CTF.
b) Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Sharp et al.[1] handelt es sich bei dem nachweisbaren BCDF hauptsächlich um ein Artefakt bei der Probenaufbereitung, da kein Unterschied zwischen halboffenem und halbgeschlossenem Narkosesystem festzustellen ist.

Außerdem wurden die CDF- und CTF-Werte der Patienten zusammen auf Abhängigkeit untereinander und auf Abhängigkeit von der Narkosedauer bzw. dem Halothanbelastungsindex überprüft. Hierfür wurde die Ermittlung des Rangkorrelationskoeffizienten nach C. Spearman unter Verwendung der Auswertungstabelle von E. G. Olds benutzt.[2] Bei einem Signifikanzniveau von 5 % zeigten die Konzentrationen von CDF und CTF keine signifikante Abhängigkeit von einander. Nur die 1,5-Std.-Werte von CDF und CTF korrelierten mit der Narkosedauer.

---

1) Sharp, J. H., Trudell, J. R., Cohen, E. N.: S. 2 - 8 a. a. O. 1979
2) Taro, Yamane: Statistik, Band 1 S. 427 - 431 Fischer Taschenbuch Verlag 1976

Tabelle 5

Tabellenwert = (Fl.) x 10^{-4}

Pat.-Nr.	CDF		CTF		BCDF	
	direkt postop.	1,5 Std.	direkt postop.	1,5 Std.	direkt postop.	1,5 Std.
1	6,9	1,1			29,0	41,5
2	18,7	4,2			9,0	10,3
3	21,0	1,6			146,4	119,5
4	58,4	5,6			270,4	160,5
5	39,6	2,7			65,5	45,2
6	30,7	26,6			50,3	83,8
7	35,4	16,1	61,1	36,1	16,8	6,5
8	32,8	1,1	41,8	10,8	136,0	32,0
9	28,0	3,4	143,5	70,7	146,0	69,9
10	52,3	2,8	67,8	21,7	108,3	72,7
11	10,4	3,5	116,9	68,6	71,5	79,5
12	5,8	1,3	49,6	30,6	65,9	28,2

Gruppe		I	II	III
CDF	d. postop.	29,2	32,0	22,8
	1,5 Std.	6,9	6,8	2,5
CTF	d. postop.		82,1	78,1
	1,5 Std.		39,2	40,3
BCDF	d. postop.	95,1	99,6	81,9
	1,5 Std.	76,8	36,1	60,1

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Methoden zum Nachweis einer Lipidperoxidation

Die Dien-Konjugation sowie der Malondialdehyd scheiden zum in-vivo-Nachweis der Lipidperoxidation beim Menschen von vornherein aus, da sie nur aus aufgearbeiteten Gewebeproben (nach Tötung des Untersuchungsobjekts) bestimmt werden können. Außerdem sind zahlreiche Fehlerquellen bekannt, die in der Extraktionsmethode der Lipide für die Messung der Dien-Konjugation liegen. Auch der Nachweis von Malondialdehyd und seiner fluoreszierenden Reaktionsprodukte kann mißlingen, da Mitochondrien beispielsweise Malondialdehyd metabolisieren.[1)]

Die Bestimmung der Kohlenwasserstoffe in der Atemluft stellt dagegen eine vergleichsweise elegante in-vivo-Methode dar, ohne Risiken oder Folgen für das Untersuchungsobjekt.

Die Zufuhr exogener Kohlenwasserstoffe über Narkosegas, Raumluft und Versuchsanordnung muß jedoch ausgeschlossen sein. Die Interpretation eines Kohlenwasserstoffanstiegs ist aber auch aus anderen Gründen schwierig. Als Quelle des Äthan und Pentan gilt die -3-Spaltung bzw. -6-Spaltung ungesättigter Fettsäuren (Linolensäure bzw. Linolsäure und Arachidonsäure). Als gesichert gilt auch die Bildung von Äthylen und Propan nach Lipidperoxidation.[2)]

---

1) Hempel, V.: Messung der Lipidperoxidation beim Labortier und beim Mensch an Hand der Äthanbildung
Vortrag auf dem Schwerpunkt-Kolloquium der DFG "Klinische Pharmakologie" 27.02.78 Bonn-Godesb.

2) Dumelin, E. E., Tappel, A. L.: a. a. O. 1977

Es konnte aber gezeigt werden, daß eine Hemmung des Fremdstoff-metabolisierenden Enzymsystems in vivo zu einem Kohlenwasserstoffanstieg in der Atemluft führt. Dies ist nicht auf eine Lipidperoxidation zurückzuführen, sondern auf den Umstand, daß Kohlenwasserstoffe von Cytochrom P-450 zu den korrespondierenden Alkoholen metabolisiert werden.[1)]

Im Falle des Halothan, das die Cytochrom-P-450-Aktivität in vitro herabsetzt[2)], und auch des Disulfiram, das ja einen bekannten Hemmer des Fremdstoffmetabolismus darstellt, müßte daher auch diese Möglichkeit eines Kohlenwasserstoffanstiegs berücksichtigt werden. (In dieser Untersuchung konnte jedoch kein solcher Effekt beobachtet werden, wenn man von den teilweise etwas höheren Kohlenwasserstoff-Durchschnittskonzentrationen in der Antabusgruppe absieht.)

Als ein entscheidender Vorteil des verwendeten Untersuchungsverfahrens kann daher die Möglichkeit angesehen werden, evtl. auftretende Veränderungen (unter Halothan) durch gleichzeitige Messung von CDF und CTF mit dem reduktiven Metabolismus von Halothan in Beziehung setzen zu können.

---

1) Frank, H., Hintze, T., Remmer, H.: a. a. O. 1980

2) Krieter, P. A., Van Dyke, R. A.: Halothane metabolism and cytochrome P-450 destruction in: Anesthesiology: Vol. 55, A 183 (Metabolism and regulation II) 1981

4.2 Halothan und Lipidperoxidation

Eine durch halogenierte Kohlenwasserstoffe hervorgerufene Lipidperoxidation setzt die Bildung einer ausreichenden Menge reaktionsfähiger Metabolite (Radikale) aus der betreffenden Substanz voraus, da erst einmal die Schutzmechanismen der Zelle (Glutathion und andere Reduktionsäquivalente) überwunden werden müssen. Als Prototyp einer Lipidperoxidation-auslösenden und in Gegenwart von Monooxigenasen zu Radikalen umgesetzten Substanz gilt Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4).[1] Unter CCl_4 wurde sogar eine Zerstörung des an der Radikalbildung wahrscheinlich beteiligten Cytochrom P-450 beobachtet. Halothan hingegen setzte die Cytochrom-P-450-Aktivität zwar herab, "maskierte" das Enzym jedoch nur, ohne es zu zerstören.[2]
Für einen beim Menschen im Urin nachweisbaren Halothanmetaboliten wurde als Entstehungsursache die Reaktion von BCDF mit Glutathion vorgeschlagen[3] und für zwei weitere reaktionsfähige, fakultative Metabolite (Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd) eine Verminderung des Leber-Glutathions nachgewiesen.[4]

---

1) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: S. 629 a. a. O. 1977
2) Krieter, P. A., Van Dyke, R. A.: a. a. O. 1981
3) Cohen, E. N., Trudell, J. R., Edmunds, H. N., Watson, E.: a. a. O. 1975
4) Rosenberg, P. H.: Decrease in reduced glutathione and NADPH and inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity caused by metabolites of Fluroxene and Halothane in: Ann. Med. Exp. Fenn.: Vol. 49, 84 - 88 1971

Tierversuche zeigten jedoch, daß Halothan im Gegensatz zu anderen Lipidperoxidation-auslösenden Substanzen den Glutathiongehalt verschiedener Gewebe nicht beeinflußt und Glutathionverarmung durch Diäthylmaleat weder eine Zunahme der Dien-Konjugation noch histologische Veränderungen zur Folge hatte.[1) 2)] (Diese Stoffe dürften als Metabolite bei der Halothanbiotransformation daher keine besondere Rolle spielen.)
Die Entstehung freier Radikale aus Halothan ist auf reduktivem Wege über eine 1-Elektronen-Reduktion theoretisch möglich[3)], aber bisher nicht bewiesen. Tatsächlich stieg bei in-vitro-Experimenten unter anaeroben Bedingungen die als Initialschritt der Lipidperoxidation angesehene Dien-Konjugation an, der Abfall von Malondialdehyd wies aber auf ein Ausbleiben der Peroxidation hin.[4)] Diese Diskrepanz zwischen Dien-Konjugation und Malondialdehyd war auch schon in einer früheren Untersuchung beobachtet worden.[5)]

---

1) Zumbiel, A. M., Fiserova Bergerova, V., Malinin, T. I., Holaday, D. A.: Glutathion depletion following inhalation anesthesia in: Anesthesiology: Vol. 49, 102 - 108 1978
2) Brown, B. R., Sipes, J. G., Sagalyn, A. M.: Mechanism of acute hepatic toxicity in: Anesthesiology: Vol. 41, 554 - 561 1974
3) Goldblum, A., Loew, G. H.: a. a. O. 1980
4) Wood, C. L., Gandolfi, A. J., Van Dyke, R. A.: Lipid binding of a Halothane metabolite: in vitro comparison with lipidperoxidation in: Drug. Metab. Dispos.: Vol. 4, 305 1976
5) Brown, B. R.: a. a. O. 1972

Wenn man die Möglichkeit der Radikalbildung auf reduktivem Weg in Betracht zieht, dürfte die quantitativ untergeordnete Rolle dieses Stoffwechselwegs gegen eine ausreichende (z. B. mit CCl_4 vergleichbare) Radikalbildung unter normalen Bedingungen sprechen. Eine Lipidperoxidation beim Zusammentreffen verschiedener sich ungünstig auswirkender Faktoren, wie sie vom Hypoxiemodell der Halothanhepatotoxizität her bekannt sind, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.
Bei der vorliegenden Untersuchung zeigten sich jedenfalls im Anschluß an normal verlaufene Halothannarkosen an Hand der abgeatmeten Kohlenwasserstoffe keine Zeichen einer Lipidperoxidation.

4.3 Beeinflußbarkeit der Halothanbiotransformation

Da von Halothan ausgehende toxische Wirkungen mit seiner Biotransformation in Zusammenhang gebracht werden können, sind Faktoren, die die Metabolisation beeinflussen, von toxikologischem Interesse und in Tierexperimenten sowie am Menschen näher untersucht worden.
Eine Steigerung der Biotransformation durch Phenobarbital wird in den bereits erwähnten Tiermodellen der Halothanhepatotoxizität ausgenutzt. In Eliminationsexperimenten an Ratten konnte die erhöhte Metabolisation bestätigt werden. Eine chronische Alkoholbelastung, die ebenfalls Arzneimittel-abbauende Enzyme induziert, hatte jedoch keine Wirkung. Hemmende Effekte zeigten in absteigender Reihenfolge: Dithiocarb, Alkohol kurz vor der Exposition, Diäthylmaleat, 24 Std. Nahrungskarenz. Die Hemmwirkung des Diäthylmaleat wurde dabei nicht als Folge der Glutathionverarmung, sondern als Hemmung mikrosomaler

...

Oxygenasen interpretiert.[1)]
In klinischen Studien wurde die Bromidbildung als Maß für die Biotransformation benutzt. Ein Effekt von Barbitursäurederivaten wie Thiomebumal[2)], Thiopental, Methohexital konnte nicht festgestellt werden. Disulfiram in einer Dosis von 0,5 g verabreicht verhinderte den Bromidanstieg in den ersten drei Tagen.[3)]
Diese Untersuchungen haben jedoch den Nachteil, daß sie nur Rückschlüsse auf die Gesamtmetabolisation des Halothan zulassen. Eine getrennte Beurteilung des Ausmaßes der oxidativen oder reduktiven Verstoffwechselung ist nicht möglich.
Es ist zwar gezeigt worden, daß auch der reduktive Halothanabbau vom Cytochrom P-450 katalysiert wird[4)], der Beweis, daß Disulfiram diesen Stoffwechselweg ebenfalls hemmt, steht jedoch noch aus.
In vivo sind Einflüsse auf die CDF- und CTF-Bildung bei Ratten untersucht worden. Entscheidend für ein Ansteigen der Metabolite war ein Absinken des Sauerstoffpartialdrucks sowie Enzyminduktion.
In vitro konnte die Bildung der reduktiven Metabolite nicht mit dem Monooxigenasen-Hemmer SKF-525 A verhindert werden. Als Erklärung diente hierfür die Tatsache, daß SKF-525 A auch die Reduktion von Cytochrom P-450 fördert und beispielsweise den reduktiven Metabolismus von Nitrobenzene sowie Neoprontosil steigert.[5)] Dies zeigt jedoch, daß der logische Schluß einer Hemmung auch des reduktiven Halothanabbaus durch Disulfiram nicht unbedingt zutreffen muß.

---

1) Siegers, C. P., Biltz, H., Wächter, S.: a. a. O. 1979
2) Meldgaard, O. T., Cold, G, E.: a. a. O. 1979
3) Scholler, K. L., George, G.; a. a. O. 1980
4) Van Dyke, R. A., Gandolfi, A.: a. a. O. 1976
5) Maiorino, R. M., Sipes, J. G.: a. a. O. 1981

Die Meßergebnisse der reduktiven Metabolite in der vorliegenden Untersuchung sprechen auf jeden Fall gegen eine Hemmung der reduktiven Biotransformation durch Disulfiram in der verwendeten Dosierung von 1 g eine Stunde vor Narkosebeginn.

5 Zusammenfassung

Die Konzentrationen flüchtiger Kohlenwasserstoffe in der Atemluft von Patienten mit und ohne Antabusmedikation wurden in der vorliegenden Arbeit gaschromatographisch gemessen und auf durch Halothannarkose verursachte Veränderungen hin untersucht.

In den postoperativen Atemluftproben konnten zusätzlich die flüchtigen Halothanmetabolite CDF und CTF sowie BCDF erfaßt werden.

Das massenspektroskopisch identifizierte BCDF erwies sich als Artefakt der Atemprobenaufbereitung mit Atemkalk.

Die Halothannarkosen erzeugten keine signifikanten Änderungen der Konzentrationen von Äthan, Äthylen, Propan, Isopentan, Pentan und Isobuten in der Atemluft.

In der Dosierung von 1 g eine Stunde vor Narkosebeginn beeinflußte Antabus^{R} (Disulfiram) die Bildung von CDF und CTF nicht auffällig.

Es konnten weder Zeichen einer Lipidperoxidation nach Halothannarkose noch eine Hemmung des reduktiven Halothanabbaus durch Antabus^{R} nachgewiesen werden.

6 Anhang

Tabelle 6

	Pat.-Nr.	prä-operativ	direkt postop.	1,5 Std. postop.
Äthan:	1	0,18	0,18	0,14
	2	0,37	0,54	0,32
	3	0,41	0,39	0,49
	4	0,40	0,52	0,32
	5	0,23	0,63	0,56
	6	1,13	1,29	1,21
	7	0,97	0,96	0,44
	8	0,63	1,33	1,44
	9	0,80	1,05	0,77
Äthylen:	1	0,23	0,54	0,38
	2	1,16	1,22	1,68
	3	0,80	0,59	0,47
	4	0,66	0,54	0,49
	5	0,45	0,76	0,64
	6	1,37	1,91	1,60
	7	1,12	0,54	0,42
	8	1,53	0,83	1,61
	9	0,71	0,55	0,51
Propan:	1	0,06	0,14	0,12
	2	0,24	0,33	0,43
	3	0,38	0,21	0,48
	4	0,18	0,39	0,15
	5	0,23	0,70	0,57
	6	1,08	1,41	0,96
	7	0,73	0,84	0,28
	8	0,89	1,56	1,57
	9	0,42	0,53	0,40

Konzentrationen in nmol/l

Tabelle 6 (Fortsetzung)

	Pat.-Nr.	prä-operativ	direkt postop.	1,5 Std. postop.
Isopentan:	1	0,28	1,14	0,75
	2	0,73	0,76	0,79
	3	0,75	0,61	0,59
	4	0,39	0,77	0,45
	5	0,73	1,22	0,30
	6	0,68	1,48	0,69
	7	2,34	1,17	0,82
	8	1,50	0,72	0,75
	9	0,63	0,42	0,65
Pentan:	1	0,48	1,38	1,92
	2	2,45	1,68	2,27
	3	7,28	6,87	7,37
	4	3,18	3,85	3,04
	5	5,26	5,85	2,22
	6	3,06	2,88	3,12
	7	0,89	3,38	1,86
	8	5,47	6,74	4,25
	9	3,16	3,16	1,69
Isobuten:	1	0,09	0,34	0,39
	2	0,06	0,43	0,18
	3	0,26	0,37	0,19
	4	0,19	0,24	0,10
	5	0,15	0,24	0,13
	6	0,40	0,42	0,75
	7	0,50	0,53	0,45
	8	0,14	0,29	0,19
	9	0,16	0,22	0,14

Konzentrationen in nmol/l

7 Literaturverzeichnis

Brown, B. R.: Hepatic microsomal lipoperoxidation and inhalation anesthetics
in: Anesthesiology: Vol. 36, 458 - 465 1972

Brown, B. R., Sipes, J. G., Sagalyn, A. M.: Mechanism of acute hepatic toxicity
in: Anesthesiology: Vol. 41, 554 - 561 1974

Cohen, E. N., Hood, N.: Application of low temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anesthetics in the mouse
in: Anesthesiology: Vol. 31, 553 - 559 1969

Cohen, E. N., Trudell, J. R., Edmunds, H. N., Watson E.: Urinary metabolites of Halothane in man
in: Anesthesiology: Vol. 43, 392 1975

Creasser, Ch., Stoelting, R. K.: Serum inorganic fluoride concentrations during and after Halothane, Fluroxene and Methoxyflurane anesthesia in man
in: Anesthesiology: Vol. 39, 537 - 540 1973

Dillard, C. J., Dumelin, E. E., Tappel, A. L.: Effect of dietary vitamin E on expiration of pentane and ethane by the rat
in: Lipids: Vol. 12, 109 1977

Dumelin, E. E., Tappel, A. L.: Hydrocarbon gases produced during in vitro peroxidation of polyunsaturated fatty acids and decomposition of preformed hydroperoxides
in: Lipids: Vol. 12, 894 1977

Eder, M., Gedigk, P.: Lehrbuch der Allg. Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
30. Auflage, S. 556 1977

Eger, E. I.: Dragons and other scientific hazards
in: Anesthesiology: Vol. 50, 1 1979

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie.
B. I.-Wissenschaftsverlag
2. Auflage, S. 386, 594, 623, 629 1977

Frank, H., Hintze, T., Remmer, H.: Volatile hydrocarbons in breath, an indicator for peroxidative degradation of lipids
in: Applied Headspace Gas Chromatography
(ed. B. Kolb), London: Heyden and Son 1980

Gandolfi, A. J., White, R. D., Sipes, J. G., Pohl, L. R.: Bioactivation and covalent binding of Halothane in vitro: Studies with ^{3}H- and ^{14}C-Halothane
in: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: Vol. 214, 721 1980

Goldblum, A., Loew, G. H.: Quantum chemical studies of anaerobic reductive metabolism of Halothane by cytochrome P-450
in: Chem.-Biol. Interactions: Vol. 32, 83 - 99
1980

Hempel, V.: Messung der Lipidperoxidation beim Labortier und beim Mensch an Hand der Äthanbildung
Vortrag auf dem Schwerpunkt-Kolloquium der DFG "Klinische Pharmakologie" Bonn-Godesberg
27.02.1978

Hempel, V., Köster, U.: Untersuchung der Lipidperoxidation bei Halothan- und Enfluraninhalation am Labortier mit Hilfe der Äthanbildung
Abstract, Jahrestagung DGAI, Würzburg 1978

Hempel, V., May, R., Frank, H., Remmer, H., Köster, U.: Isobutene formation during Halothane anaesthesia in man
in: British Journal of Anaesthesia: Vol. 52, 989 - 992 1980

Howard, L. C., Brown, B. R., Blake, D. A.: Subcellular binding of Halothane-1-^{14}C in mouse liver and brain
in: Journal of Pharmaceutical Sciences: Vol. 62, 1021 - 1023 1973

Kollegium Biomathematik NW: Biomathematik für Mediziner
Heidelberger Taschenbücher
Band 164, 2. Auflage, S. 176 1976

Krieter, P. A., Van Dyke, R. A.: Halothane metabolism and cytochrome P-450 destruction
in: Anesthesiology: Vol. 55, A 183 (Metabolism and regulation II) 1981

Maiorino, R. M., Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Brown, B. R.: Quantitative analysis of volatile Halothane metabolites in biological tissues by gas chromatography
in: Journal of Chromatography: Vol. 164, 63 - 72 1979

Maiorino, R. M., Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Brown, B. R., Lind, R. C.: Factors affecting the formation of chlortrifluoroethane and chlortrifluoroethylene from Halothane
in: Anesthesiology: Vol. 54, 383 - 389 1981

Mansuy, F., Nastainczyk, W., Ullrich, V.: The mechanism of Halothane binding to microsomal cytochrome P-450
in: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.: Vol. 285, 315 - 324 1974

Mazze, R. J., Trudell, J. R., Cousins, M. J.: Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man
in: Anesthesiology: Vol. 35, 247 - 252 1971

Mc Lain, G. E., Sipes, J. G., Brown, B. R.: An animal model of Halothane hepatotoxicity: role of enzyme induction and hypoxia
in: Anesthesiology: Vol. 51, 321 - 326 1979

Meldgaard, P. T., Cold, G. E.: Serum bromide after general anestesia with Halothane
in: Acta anaesth. scand.: Vol. 23, 513 - 518 1979

Mukai, S., Morio, M., Fujii, K., Hanaki, C.: Volatile metabolites of Halothane in the rabbit
in: Anesthesiology: Vol. 47, 248 - 251 1977

Reynolds, E. S., Moslen, M. T.: Liver injury following Halothane anesthesia in Phenobarbital-pretreated rats
in: Biochemical Pharmacology: Vol. 23, 189 - 195 1974

Reynolds, E. S., Moslen, M. T.: Halothan hepatotoxicity: Enhancement by polychlorinated biphenyl pretreatment
in: Anesthesiology: Vol. 47, 19 - 27 1977

Riely, C. A., Cohen, G., Liebermann, M.: Ethane evolution. A new index of lipidperoxidation
in: Science: Vol. 183, 208 1974

Rosenberg, P. H.: Decrease in reduced glutathione and NADPH and inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity caused by metabolites of Fluroxene and Halothane
in: Ann. Med. Exp. Fenn.: Vol. 49, 84 - 88 1971

Scholler, K. L., George, G., Rudolph, J., Gilsbach, F.: Der Halothanstoffwechsel unter dem Einfluß von Thiopental, Methohexital, Etomidat, Enflurane und Disulfiram bei klinischen Bedingungen
in: Anaesthesist: Vol. 29, 650 - 652 1980

Sharp, J. H., Trudell, J. R., Cohen, E. N.: Volatile metabolites and decomposition products of Halothane in man
in: Anesthesiology: Vol. 50, 2 - 8 1979

Siegers, C. P., Biltz, H., Wächter, S.: Einfluß von Äthanol, Dithiocarb, Diäthylmaleat und Phenobarbital auf die metabolische Elimination von Halothan bei Ratten
in: Anaesthesist: Vol. 28, 373 - 377 1979

Sipes, J. G., Gandolfi, A. J., Pohl, L. R., Gopal, K., Brown, B. R.: Comparison of the biotransformation and hepatotoxicity of Halothane and deuterated Halothane
in: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: Vol. 214, 716 - 720 1980

Stier, A.: Trifluoraceticacid as a metabolite of Halothane
in: Biochemical Pharmacology: Vol. 13, 1544 1964

Stier, A., Alter, H., Hessler, O., Rehder, K.: Urinary excretion of bromide in Halothane anesthesia
in: Anesth. Analg. (Clev): Vol. 43, 723 - 728 1964

Stier, A.: Zur Biotransformation von Halothan
in: Anästhesiologische Informationen Feb. 1977 S. 56

Stöcker, L.: Narkose: eine Einführung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 43, 44 1976

Taro, Yamane: Statistik, Band 1 S. 427 - 431
Fischer Taschenbuch Verlag 1976

Van Dyke, R. A., Chenoweth, M. B.: The metabolism of volatile anesthetics
in: Biochemical Pharmacology: Vol. 14, 603 1965

Van Dyke, R. A., Wood, C. L.: Binding of radioactivity from ^{14}C-labeled Halothane in isolated perfused rat livers
in: Anesthesiology: Vol. 38, 328 - 332 1973

Van Dyke, R. A., Gandolfi, A. J.: Studies on irreversible binding of raioactivity from ^{14}C-Halothane to rat hepatic microsomal lipids and proteion
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 2, 469 - 476 1974

Van Dyke, R. A., Wood, C. L.: In vitro studies on irreversible binding of Halothane metabolite to microsomes
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 3, 51 - 57 1975

Van Dyke, R. A., Gandolfi, A. J.: Anaerobic release of fluoride from Halothane
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 4, 40 - 44 1976

Van Dyke, R. A.: Effect of fasting on anesthetic-associated liver toxicity
in: Anesthesiology: Vol. 55, A 181 (Metabolism and Regulation II) 1981

Widger, L. A., Gandolfi, A. J., Van Dyke, R. A.: Hypoxia and Halothane metabolism in vivo: Release of inorganic fluoride and Halothane metabolite binding to cellular constituents
in: Anesthesiology: Vol. 44, 197 - 201 1976

Wood, C. L., Gandolfi, A. J., Van Dyke, R. A.: Lipid binding of a Halothane metabolite: in vitro comparison with lipidperoxidation
in: Drug Metab. Dispos.: Vol. 4, 305 1976

Zumbiel, A. M., Fiserova Bergerova, V., Malinin, T. I., Holaday, D. A.: Glutathione depletion following inhalation anesthesia
in: Anesthesiology: Vol. 49, 102 - 108 1978

Herrn Prof. Dr. med. V. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas und seine gute Beratung während meiner Arbeit recht herzlich danken.

Lebenslauf

Am 09.06.1956 wurde ich, Stephan Koll als Sohn des Dipl.-Ing. Werner Koll und seiner Ehefrau Marianne Koll, geb. Baumann in Stuttgart geboren. In Stuttgart besuchte ich die Grundschule und das Karls-Gymnasium, an dem ich 1975 das Abitur ablegte. Nach 15 Monaten Wehrdienst begann ich im Wintersemester 1976 das Studium der Medizin an der RWTH Aachen. Im Sommersemester 1979 wechselte ich an die Universität Tübingen, an der ich nach am 25.04.83 bestandener Ärztlicher Prüfung das Medizinstudium beendete.